

IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN DES EJAKULATES BEI ENTZÜNDLICHEN ADNEXERKRANKUNGEN

Eine neue Möglichkeit der Differentialdiagnose
zur Abgrenzung vegetativer Störungen von
entzündlichen Prozessen

Karin Schrenk

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0011

Aus der Urologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Schmiedt

IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN DES EJAKULATES
BEI ENTZÜNDLICHEN ADNEXERKRANKUNGEN

Eine neue Möglichkeit der Differentialdiagnose zur
Abgrenzung vegetativer Störungen von entzündlichen
Prozessen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwigs Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Karin Schrenk

aus

München

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz.Dr. med. A. Hofstetter
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. E. Schmiedt
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juni 1976



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. LITERATURÜBERBLICK	3
C. METHODIK	5
1. Allgemeines	5
2. Allgemeine urologische Untersuchungen	5
3. Immunologische Methoden	7
D. ERGEBNISSE	9
1. Resultate der urologischen Allgemeinuntersuchungen	9
2. Immunelektrophorese	9
3. Radiale Immundiffusion	12
4. Komplement C3c und Coeruloplasmin	19
5. Immunologische Ergebnisse und Prostatabiopsie .	21
E. DISKUSSION	24
1. Immunologie des Ejakulates als diagnostische Methode	24
2. Vergleich mit der Literatur	26
3. Vergleich mit den urologischen Allgemeinuntersuchungen	28
4. Schlußbetrachtung	32
F. ZUSAMMENFASSUNG	33
G. LITERATUR	35

A. E I N L E I T U N G

Die Diagnose entzündlicher Erkrankungen der männlichen Adnexe stellt in der urologischen Praxis ein Problem ersten Ranges dar (SCHNIERSTEIN [18]). Besonders schwierig ist die Abgrenzung gegenüber einem vegetativen Urogenitalsyndrom (VUG).

Von den Kranken werden in der Regel uncharakteristische Beschwerden im Genital- oder Dammbereich angegeben. Die Inspektion der äußeren Geschlechtsorgane und die Palpation der Prostata erlauben allein keine zuverlässige Diagnose. Mikroskopische und bakteriologische Untersuchungen des Prostataexpressates sind zur Erkennung einer akuten Prostatitis geeignet, liefern aber bei chronischen Erkrankungen oft keinen sicheren Hinweis auf eine Entzündung (HOFSTETTER und SCHMIEDT [8], LENNERT und MONDORF [14]). Außerdem stehen mikrobiologische Kulturen wegen des technischen Aufwandes häufig nicht zur Verfügung.

Eine sichere Klärung der Diagnose ist erfahrungsgemäß erst durch eine Prostatabiopsie möglich. Sie kann jedoch aus begreiflichen Gründen in der Praxis nicht routinemäßig durchgeführt werden.

In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb untersucht werden, ob die Abgrenzung einer Adnexitis von einer rein vegetativen Störung im Bereich der Adnexe mit Hilfe eines immunologischen Verfahrens möglich ist. Dazu wurden die Einweißfraktionen des Ejakulates von Gesunden und Kranken mittels Immunelektrophorese und radialer Immundiffusion differenziert und den Biopsiefunden gegenübergestellt.

B. L I T E R A T U R Ü B E R B L I C K

Die Methode, Eiweißfraktionen mittels Immunpräzipitation nachzuweisen, wurde erstmals 1897 von KRAUS angewandt [12]. Die qualitative und quantitative immunologische Bestimmung der menschlichen Serumproteine ist inzwischen ein häufig gebrauchtes Diagnosemittel. Besonders bewährt haben sich die von GRABAR und WILLIAMS entwickelte Immunelektrophorese [4] und die von MANCINI, CARBONARA und HEREMANS eingeführte radiale Immundiffusion [16].

HERMANN, LICHT, KEUTEL und KRUG [6] sowie HERMANN [5] wiesen mit Hilfe der Immunelektrophorese Serumproteine im Spermaplasma nach. Eindeutig identifizieren konnten sie Albumin und ein Alpha-1-Globulin. Sie bemerkten außerdem, daß die Ejakulate von Kranken eine abweichende Eiweißzusammensetzung hatten.

LEITHOFF und LEITHOFF fanden an eingeengtem Samenplasma bei Verwendung von Antihumanserum 10 verschiedene Präzipitate [13]. Mit Hilfe spezifischer Antisera konnten sie folgende fünf Plasmaproteine nachweisen: Albumin, Transferrin, Beta-2A-Globulin,

Beta-2M-Globulin und Gammaglobulin. In einem pathologischen Fall wurde zusätzlich Alpha-2-Makroglobulin gefunden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch HERRMANN und SCHIRREN [7].

In einer neueren Arbeit wurden mittels Immunelektrophorese und Immundiffusion die Serumproteine im Prostataexprimat von Männern bestimmt, bei denen eine Prostatitis diagnostiziert worden war (LENNERT und Mitarbeiter [15]). Dabei fand man im Vergleich zu Gesunden eine deutliche Zunahme von IgG, die mit einer geringeren Erhöhung der folgenden sechs Fraktionen einherging: Albumin, Transferrin, Alpha-1-Antitrypsin, IgA, IgM und Coeruloplasmin. JONAS und HÖVENER bestätigten diese Ergebnisse [11].

BLENK, HOFSTETTER und Mitarbeiter berichteten über Untersuchungen des Ejakulates von Gesunden und Kranken mittels Immunelektrophorese und Immundiffusion [1, 2]. Sie stellten insbesondere fest, daß bei chronischen und akuten Entzündungen der Adnexe Coeruloplasmin und Komplement meßbar waren.

In der vorliegenden Arbeit wurden diese Untersuchungen fortgesetzt und erweitert. Das Ziel ist, ein sicheres Diagnosemittel bei Erkrankungen im Urogenitaltrakt zu finden.

M E T H O D I K

1. Allgemeines

Im Zeitraum von März 1973 bis Mai 1974 wurden 194 Männer im Alter zwischen 17 und 67 Jahren untersucht:

58 Fälle mit VUG

31 Fälle mit lokalisierter Urethritis

61 Fälle mit Adnexitis, davon 5 im akuten Entzündungszustand, 10 mit Antibiotika vorbehandelt

11 Fälle mit akuter Epididymitis

9 Fälle mit chronischer Epididymitis

24 gesunde Kontrollpersonen

2. Allgemeine urologische Untersuchungen

2.1 Urologische Anamnese

Die Kranken aller Gruppen klagten über unspezifische Beschwerden wie Brennen, Druck, Schmerzen im Genital- oder Dammbereich, Ziehen in der Leiste, Miktionsbeschwerden, zum Teil auch über Potenzstörungen und Fluor. Eine zurückliegende Gonorrhoe wurde von 28 Personen angegeben.

2.2 Klinische Untersuchung

Inspektion und Palpation der äußeren Genitalorgane im Hinblick auf Schwellung, Rötung, Entzündung und Schmerzempfindlichkeit. Palpation und Beurteilung von Prostata, Nierenlager und Blase.

2.3 Mikroskopie von Prostataexprimat und Exprimaturin

Nachweis von Entzündungszellen, Erythrozyten, Bakterien, Hefen und Trichomonaden. Eine Leukozytenzahl ≥ 20 pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung wurde als pathologisch gewertet [10].

2.4 Kulturelle Beurteilung von Prostataexprimat und Exprimaturin

Als pathologisch gelten: Vorkommen von *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aer.* sowie Mykoplasmen, außerdem *Staphylococcus albus* oder *aureus* und Enterokokken in Monokulturen bei Keimzahlen $\geq 10^4$ /ml. Der Bakteriennachweis erfolgte mit dem Uti-tect[®] *)- und dem Enterotube[®] **) - Diagnosesystem. Die Mykoplasmen wurden auf Nährböden nach HOFSTETTER und SCHMIEDT gezüchtet [9].

2.5 Mikroskopische und kulturelle Beurteilung des Urethralabstriches

Nativpräparat in NaCl-Lösung bei 400-facher Vergrößerung auf Entzündungszellen, Erythrozyten, Hefen und Bakterien überprüft. Kulturelle Untersuchung entsprechend 2.4.

*) Fa. Abbott Laboratories

**) Fa. Hoffmann-LaRoche

2.6 Urogramm und Zysturethrogramm bzw. Miktions- Zystogramm

2.7 Biopsien

Perineale Prostata-Stanzbiopsie mit der Tru-Cut-Nadel*) oder transrektale Feinnadelbiopsie nach Franzén (siehe SCHMIEDT, FAUL und KLOSTERHALFEN [17]).

Immunologische Methoden

3.1 Materialgewinnung

Das Ejakulat wurde durch Masturbation gewonnen und nach Verflüssigung 15 Minuten bei 3000 Umdreh./Min. zentrifugiert. Der Überstand, das Spermaplasma, wurde für die Immunelektrophorese und die radiale Immundiffusion verwandt.

3.2 Immunelektrophorese nach GRABAR und WILLIAMS

(Qualitativer Nachweis von Proteinen)

Die Eiweißanteile des Spermaplasmas werden zunächst elektrophoretisch in einem Agargel aufgetrennt. Die einzelnen Fraktionen werden anschließend mit Hilfe eines multivalenten Immunserums **) durch Immunpräzipitation sichtbar gemacht. Dabei bildet jedes Antigen mit seinem entsprechenden Antikörper eine bogenförmige Präzipitationslinie. Zur Identifizierung

*) Fa. Travenol

**) Anti-Human-Serum vom Kaninchen (Behringwerke AG)

läuft auf jeder Platte ein Standard-Serum *) mit.

3.3 Radiale Immundiffusion nach MANCINI, CARBONARA und HEREMANS

(Quantitative Bestimmung der Proteine)

Das Antiserum ist jeweils in der Agarosegelschicht einer Immundiffusionsplatte **) enthalten. In ein Stanzloch wird das antigenhaltige Spermaplasma eingebracht, das radial nach außen diffundiert. Aus dem Durchmesser des Präzipitationsringes läßt sich die Konzentration der betreffenden Fraktion ermitteln. Bei sorgfältiger mikroskopischer Auswertung können Proteinkonzentrationen bis zu 1 mg% ausgemessen werden. Noch geringere Konzentrationen sind nur qualitativ als Ring zu erkennen. Sie werden quantitativ mit 0,5 mg% eingestuft. Die Eichung erfolgt mit jeweils drei Protein-Standardlösungen ***).

*) Standard-Human-Serum der Behringwerke AG

**) LC- und M-Partigenplatten der Behringwerke AG

***) Standardlösungen der Behringwerke AG

ERGEBNISSE

1. Resultate der urologischen Allgemeinuntersuchungen

Eine Übersicht über die vorliegenden Klinik- und Laborbefunde aller 194 untersuchten Personen ist in Tab. 1 zusammengestellt. Eine Differenzierung der aufgeführten Krankheiten ist ohne das Biopsieergebnis erwartungsgemäß nicht immer zuverlässig.

2. Immunelektrophorese

Das Ergebnis der qualitativen Immunelektrophorese ist in den Abbildungen 1 bis 3 dargestellt. Abb. 1 zeigt die typische Präzipitationsreaktion des Ejakulates eines Gesunden im Vergleich zu einem Standard-Human-Serum. Es ist nur die Albuminsichel sichtbar. Die gleichen Bilder erhält man bei Kranken mit VUG und Urethritis.

Im Unterschied dazu ist bei der immunelektrophoretischen Auftrennung des Ejakulates von Adnexitis-Kranken eine größere Anzahl von Eiweißfraktionen zu erkennen (Abb. 2). Neben Albumin treten immer IgG-, Transferrin- und Alpha-1-Antitrypsinlinien auf.

Zusätzliche Präzipitationen erscheinen bei Personen, die an akuter Epididymitis erkrankt sind (Abb. 3). Man kann saures Alpha-1-Glykoprotein, IgA, Haptoglobin, Coeruloplasmin und Komplement C3c identifizieren.

Diagnose	Gesamt- zahl	K l i n i k				Mikroskopie des Prostata- exprimats		Bakteriologie des Prostata- exprimats		Prostata- biopsie	
		äusseres Genitale		rektaler Tastbefund		normal	pathol. 3)	normal	pathol. 4)	normal	pathol. 5)
		normal	pathol. 1)	normal	pathol. 2)						
Normal	24	18	6	21	3	21	0	19	1	(24) 6)	0
VUG	58	36	22	35	23	50	7	37	11	5	0
Urethritis	31	24	7	17	14	7	22	17	14	6	2
Adnexitis	51	41	10	11	40	13	35	31	10	2	19
Adnexitis (behandelt)	10	8	2	4	6	4	6	2	7	0	4
Epididymitis (chron.)	9	0	9	5	4	2	6	3	2	3	0
Epididymitis (akut)	11	0	11	6	2	5	6	4	3	0	0
Gesamtzahl	194	127	67	99	92	101	83	113	48	15	26

Tabelle 1: Ergebnisse der urologischen Allgemeinuntersuchungen (Anzahl der jeweiligen Personen)

zu 1): Schwellung, Rötung, Entzündung, Schmerzempfindlichkeit, Fluor

zu 2): Vergrösserte, konsistenzvermehrte, indurierte, druckdolente Prostata

zu 3): Mehr als 20 Leukozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrösserung

zu 4): Vorkommen von E. coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas aer., Mykoplasmen, Staphylococcus alb. oder aur. und Enterokokken bei Keimzahlen $\geq 10^4$ /ml in Monokulturen

zu 5): Entzündung histologisch nachgewiesen

zu 6): Bei Kontrollpersonen keine Biopsie durchgeführt

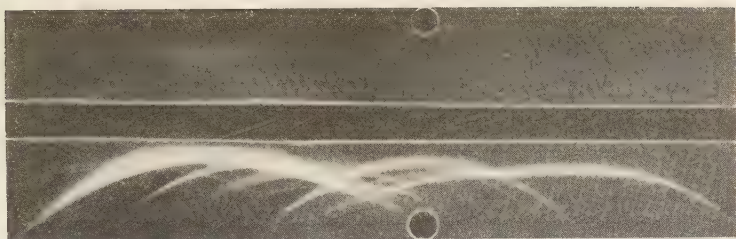


Abb. 1: Obere Bildhälfte: Immunelektrophorese eines Ejakulates
bei Gesunden, bei vegetativem Urogenitalsyndrom und bei Urethritis
Untere Bildhälfte: Standard-Serum

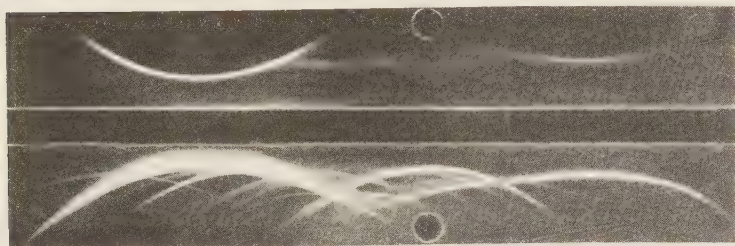


Abb. 2: Obere Bildhälfte: Immunelektrophorese eines Ejakulates
bei chronischer Prostatitis
Untere Bildhälfte: Standard-Serum

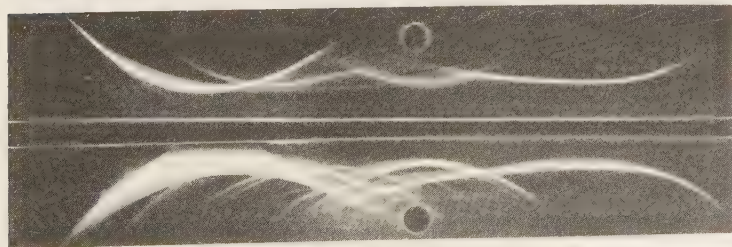


Abb. 3: Obere Bildhälfte: Immunelektrophorese eines Ejakulates
bei akuter Epididymitis
Untere Bildhälfte: Standard-Serum

3. Radiale Immundiffusion

In Tab. 2 sind die bei 100 untersuchten Personen gefundenen Ergebnisse qualitativ ausgewertet. In allen Fällen wurde Albumin, Alpha-1-Antitrypsin, Transferrin, IgA, IgG und bis auf wenige Ausnahmen saures Alpha-1-Glykoprotein festgestellt. Coeruloplasmin, Haptoglobin, Alpha-2-Makroglobulin und Komplement wurden bei Erkrankungen der Adnexe mit unterschiedlicher Häufigkeit, bei akuter Nebenhodenentzündung in allen Fällen nachgewiesen.

Das quantitative Ergebnis zeigt Tab. 2. Dargestellt sind die Mittelwerte der Eiweißfraktionen in mg%, die im Zusammenhang mit den verschiedenen Krankheitsbildern ermittelt wurden. Kranke mit Urethritis, mit VUG und die Normalpersonen haben bei allen sechs auftretenden Eiweißfraktionen jeweils vergleichbare Mittelwerte. Diese werden als Normalwerte angesehen.

Leicht erhöht sind die Mittelwerte der Männer mit chronischer Adnexitis, die bereits mit Antibiotika behandelt wurden. In den Fällen von unbehandelter Prostatitis und besonders von Epididymitis steigen die Meßwerte gegenüber den Normalbereichen deutlich an. Coeruloplasmin, Haptoglobin, Alpha-2-Makroglobulin

	Normal- personen		VUG		solitäre Urethritis		Adnexitis		akute Epididymitis	
	An- zahl	%	An- zahl	%	An- zahl	%	An- zahl	%	An- zahl	%
Albumin	24	100	19	100	19	100	31	100	5	100
Saures α -1- Glykoprotein	20	83	19	100	18	95	31	100	5	100
α -1-Anti- trypsin	24	100	19	100	19	100	31	100	5	100
Coerulo- plasmin	0	0	0	0	0	0	14	45	5	100
Haptoglobin	0	0	0	0	0	0	13	42	5	100
α -2-Makro- globulin	0	0	0	0	1	5	8	26	5	100
Komplement C3c	0	0	0	0	1	5	31	100	5	100
Transferrin	24	100	19	100	19	100	31	100	5	100
IgA	24	100	19	100	19	100	31	100	5	100
IgG	24	100	19	100	19	100	31	100	5	100
Gesamtzahl	24	100	19	100	19	100	31	100	5	100

Tabelle 2: Nachgewiesene Eiweissfraktionen im Ejakulat

	Normal- personen	VUG	solitäre Urethritis	chron. Adnexitis (behandelt)	chron. Adnexitis (unbehandelt)	akute Epidi- dymitis
Albumin	5,5	67	62	91	183	665
Saures α -1- Glykoprotein	3	5	2,5	5	10	21
α -1-Anti- trypsin	7	6	9	7	14	31
Coerulo- plasmin	0	0	0	0	1	8
Haptoglobin	0	0	0	1	2	24
α -2-Makro- globulin	0	0	0	0	1	24
Komplement C3c	0	0	0	1,5	4	17
Transferrin	4	4	5	6	12	40
IgA	2,5	1,5	3	4	11	61
IgG	21	21	22	32	55	393
Gesamtzahl der Personen	24	19	19	7	24	5

Tabelle 3: Mittelwerte in mg% der verschiedenen Eiweissfraktionen im Ejakulat

und Komplement C3c finden sich bei Adnexitis nur in nachweisbaren Mengen. Bei chronischen und akuten Nebenhodenentzündungen werden höhere Meßwerte ermittelt.

In drei Fällen konnten Meßwerte bei der Mittelwertbildung nicht berücksichtigt werden. Einmal lag eine offensichtliche Fehlmessung vor, die nicht mehr nachprüfbar war. In den anderen Fällen erreichten die Serumproteine im Ejakulat wegen nachgewiesener Blutanteile beträchtliche Konzentrationen.

Streubereiche sind in Tab. 3 nicht angegeben. Die Anzahl der Erkrankten ist zum Teil so gering, daß die Voraussetzung für eine Normalverteilung der Einzelmeßwerte nicht erfüllt ist. Die Meßwerteverteilung kann an Hand von Abb. 4 und Abb. 5 beurteilt werden. Aufgetragen sind jeweils die zentralen Werte der Eiweißfraktionen in mg% (50 % - Werte). Gestrichelt gezeichnet sind die Konzentrationen, die von 90 % bzw. von 10 % aller Personen erreicht werden. Dazwischen liegen die Ergebnisse von 80 % aller Untersuchten mit der betreffenden Krankheit. Diese Darstellung wird durch einzelne Extremwerte nicht verfälscht und erlaubt eine quantitative Beurteilung.

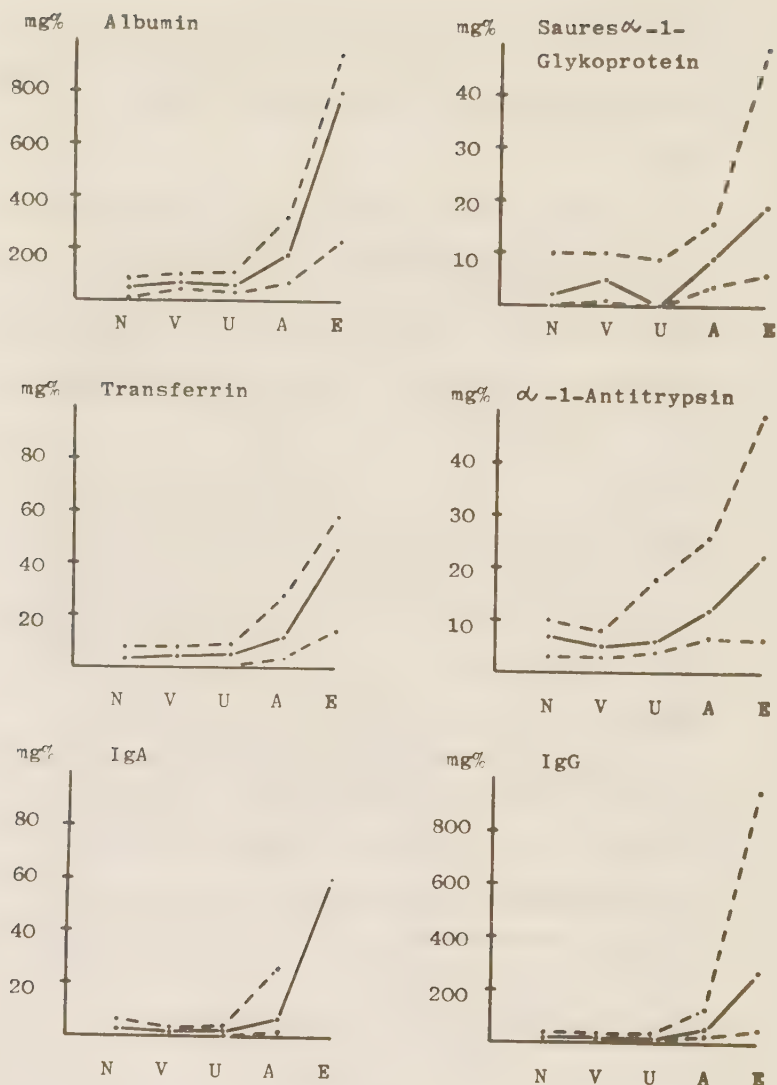


Abb. 4: Zentralwerte und Meßwertverteilung der Eiweißfraktionen im Ejakulat (10 % -, 50 % - und 90 % - Werte in mg%)

N = Normalpersonen

V = VUG

U = solitäre Urethritis

A = chronische Adnexitis

E = akute Epididymitis

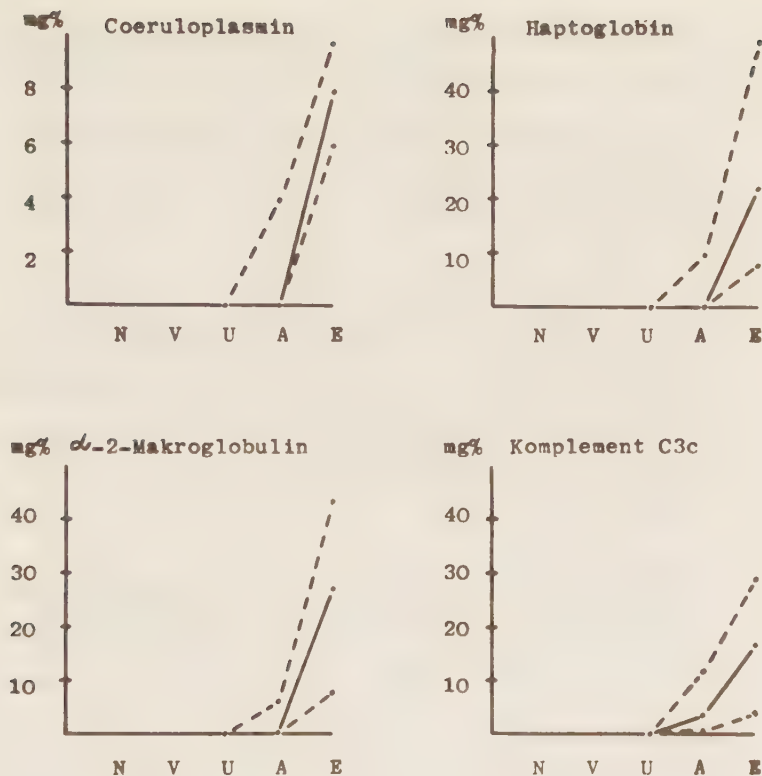


Abb. 5: Zentralwerte und Meßwerteverteilung der Eiweißfraktionen im Ejakulat (10 % -, 50 % - und 90 % - Werte in mg%).

N = Normalpersonen

V = VUG

U = solitäre Urethritis

A = chronische Adnexitis

E = akute Epididymitis

In Abb. 4 sieht man, daß sich die Meßwertverteilungen bei Adnexitis mit den Normalbereichen überschneiden. Selbst Epididymitisfälle sind mit diesen sechs Proteinen quantitativ nicht immer von Normalpersonen zu unterscheiden.

Für die übrigen vier Fraktionen gilt auch nach Abb. 5, daß bereits der qualitative Nachweis für eine Entzündung spricht. Komplement C3c ist in allen Fällen von Prostatitis anzutreffen. Der Zahlenwert ist als Maß für den Schweregrad der Entzündung auch quantitativ auswertbar.

Chronische und akute Erkrankungen des Nebenhodens sind nach Abb. 5 mit allen vier Fraktionen quantitativ sicher zu beurteilen.

4. Komplement C3c und Coeruloplasmin

Aufgrund der ersten quantitativen Ergebnisse mit der radialen Immundiffusion wurde bei den weiteren Untersuchungen der Schwerpunkt auf den Nachweis von Komplement C3c und Coeruloplasmin gelegt. Komplement erlaubte mit der größten Sicherheit eine Differenzierung der einzelnen Krankheiten. Coeruloplasmin trat bei Prostatitis als zweithäufigste derjenigen Fraktionen auf, die im Normalfall nicht nachzuweisen sind. Ein Vorteil ist außerdem, daß relativ empfindliche Immundiffusionsplatten verfügbar sind.

Die Meßergebnisse von insgesamt 194 untersuchten Personen finden sich in Tab. 4. Auch das erweiterte experimentelle Material bestätigt:

- a. Bei Normalpersonen, Männern mit VUG und Urethritis sind weder Komplement C3c noch Coeruloplasmin nachweisbar.
- b. Komplement ist bei fast allen chronischen und bei allen akuten Entzündungen der Adnexe und des Nebenhodens zu finden, auch bei den mit Antibiotika vorbehandelten. Die gemessenen Titer steigen in Richtung chronische Adnexitits, akute Adnexitis, chronische Epididymitis, akute Epididymitis erheblich an.

	An- zahl	Coeruloplasmin				Komplement C3c			
		Mittel- wert	Verteilung			Mittel- wert	Verteilung		
			10%	50%	90%		10%	50%	90%
Normal, VUG, Urethritis	113	0	0	0	0	0	0	0	0
chron. Adnexitis, behandelt	10	0	0	0	0,5	1	0,5	0,5	3
chron. Adnexitis unbehandelt	51	0,5	0	0	1	3	0,5	0,5	9
chron. Epididymitis	9	2	0	0,5	3	5	0,5	5	9,5
akute Epididymitis	11	9	6	8	11	21	4	17	30

Tabelle 4: Auftreten von Coeruloplasmin und Komplement in mg% im Ejakulat bei allen 194 Personen

c. Coeruloplasmin ist bei Adnexitis nur in schweren Entzündungsformen anzutreffen. Bei chronischer Epididymitis tritt es meistens, bei akuter stets auf.

5. Immunologische Ergebnisse und Prostatabiopsie

Ein Biopsiebefund liegt in 41 Fällen vor:

- 25 Fälle mit chronischer Adnexitis, davon in 2
Fällen bioptisch keine Entzündung nachgewiesen
- 8 Fälle mit Urethritis
- 5 Fälle mit VUG, keine Entzündung erkennbar
- 2 Fälle mit Epididymitis, normales Prostatagewebe
nachgewiesen
- 1 Fall mit chronischer Nebenhodenentzündung, durch
Operationsbefund histologisch bestätigt.

Den Zusammenhang zwischen dem histologischen Ergebnis der Biopsie und dem immunologischen Befund (bewertet wird das Vorhandensein von Komplement C3c) zeigt die Vierfeldertafel der Tab. 5. Die an Epididymitis Erkrankten werden nicht berücksichtigt, da ihre hohen immunologischen Werte wie erwartet nicht durch eine Entzündung der Prostata bedingt sind. Kontrollpersonen sind überhaupt nicht enthalten, weil bei ihnen eine Biopsie nicht durchgeführt werden konnte.

Ein Zusammenhang ist in Tab. 5 bei den vorliegenden geringen Zahlen der Biopsieergebnisse am sichersten mit Hilfe des exakten Tests von FISCHER zu beurteilen [3, 19]. Die Wahrscheinlichkeit, daß die gemessene

		Entzündung der Prostata nachgewiesen		Gesamtzahl
		ja	nein	
Komplement C3c nachgewiesen	ja	a=21	b=4	$n_1=a+b=25$
	nein	c=4	d=9	$n_2=c+d=13$
Gesamtzahl		$n_3=a+c=25$	$n_4=b+d=13$	$n=a+b+c+d=38$

a: 21 Fälle mit Prostatitis

b: 2 Fälle mit Prostatitis, 2 Fälle mit Urethritis

c: 2 Fälle mit Prostatitis, 2 Fälle mit Urethritis

d: 5 Fälle mit VUG, 4 Fälle mit Urethritis

Tabelle 5: Vierfeldertafel für den Zusammenhang zwischen Biopsie- und Immunologiebefund

oder eine noch unwahrscheinlichere Anordnung auch dann auftritt, wenn kein statistischer Zusammenhang besteht, wird bei vorgegebenen Gesamtzahlen durch Glieder der hypergeometrischen Verteilung beschrieben:

$$P(a) = \frac{n_1! n_2! n_3! n_4!}{n! a! b! c! d!}$$

(Erklärung der Buchstaben in Tab. 5)

Zur Berechnung stand ein wissenschaftlicher Taschenrechner zur Verfügung^{*)}. Für die Vierfeldertafel der Tab. 5 ergibt sich

$$P = 0,0018$$

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 0,2\%$ darf angenommen werden, daß ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Biopsie- und den Immunologiebefunden besteht. Damit ist bewiesen, daß der immunologischen Diagnose eine Zuverlässigkeit zukommt, die mit der Aussage einer Feinnadel- oder Stanzbiopsie vergleichbar ist.

^{*)} Typ hp 45 der Fa. Hewlett & Packard

E. DISKUSSION

1. Immunologie des Ejakulates als diagnostische Methode

Mit Immunelektrophorese und radialer Immundiffusion wurden die Serumproteine im Ejakulat von Gesunden und Kranken untersucht. Insgesamt wurden 10 Fraktionen bestimmt: Albumin, Alpha-1-Antitrypsin, Transferrin, IgG, IgA und saures Alpha-1-Glykoprotein, Coeruloplasmin, Haptoglobin, Alpha-2-Makroglobulin und Komplement C3c.

Die ersten fünf Proteine werden bei allen Gesunden und Kranken nachgewiesen, das saure Alpha-1-Glykoprotein in 95 % aller Fälle. Quantitativ kann zwischen gesunden Kontrollpersonen einerseits und Kranken mit VUG und Urethritis andererseits kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei den Männern mit Adnexitis sind die Mittelwerte bzw. die wahrscheinlichsten Werte wenigstens um einen Faktor zwei erhöht, sofern nicht eine Behandlung mit Antibiotika vorausging. Die Verteilung der Meßwerte zeigt Überschneidungen, sodaß es mit diesen sechs Fraktionen nicht sicher möglich ist, Adnexitis gegen Normalbefund abzugrenzen. Bei chronischen und akuten Entzündungen des Nebenhodens liegen alle

Mittelwerte höher, doch ist auch hier die Unterscheidung in Einzelfällen nicht möglich.

Coeruloplasmin, Haptoglobin, Alpha-2-Makroglobulin und Komplement C3c treten weder bei den Normalpersonen noch bei Kranken mit VUG oder Urethritis auf. Bei Erkrankungen der Adnexe sind Haptoglobin, Alpha-2-Makroglobulin in weniger als 50 %, Coeruloplasmin in 50 % und Komplement in 93 % aller Fälle nachweisbar. Bei der chronischen und akuten Epididymitis sind diese vier Fraktionen stets zu finden.

Für alle 10 Eiweißfraktionen gilt, daß die Titer mit dem Schweregrad der Erkrankung zunehmen und im Falle akuter Entzündungen die höchsten Werte erreichen.

Da bereits der qualitative Nachweis von Komplement eine Entzündung sicher erkennen läßt, kann dieses Globulin als zuverlässigstes Diagnosemittel vorge schlagen werden. Die bisher so schwierige Abgrenzung von echter Prostataentzündung gegen vegetative Störungen und lokalisierte Urethritis ist sicher und einfach möglich.

Akute Entzündungszustände können zusätzlich durch Bestimmung des Coeruloplasmins erkannt werden.

Von den sechs Eiweißfraktionen, die bei allen untersuchten Personen vorhanden sind, eignen sich IgG und Albumin am besten zur Diagnose. Allerdings schränkt die nur quantitative Unterscheidungsmöglichkeit die Zuverlässigkeit der Aussage ein.

Es konnte gezeigt werden, daß die immunologische Diagnose eine Biopsie mit hoher Sicherheit ersetzen kann.

2. Vergleich mit der Literatur

Ähnliche Untersuchungen an Gesunden und Kranken machten LENNERT, SCHRÖDER und MONDORF [15] sowie JONAS und HÖVENER [11] am Prostataexprimat. Sie beschränkten sich hauptsächlich auf die Bestimmung der Gamma-Globuline IgA, IgG und IgM. Ihre Ergebnisse bezüglich der Erhöhung von IgG und IgA können qualitativ bestätigt werden. Quantitativ kamen sie zu höheren Meßwerten. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Untersuchungen dieser Autoren am Prostataexprimat und nicht am Ejakulat durchgeführt wurden. Es ist nicht auszuschließen, daß bei der Gewinnung des Exprimats durch mechanische Schädigung

von Gewebe die effektiven Eiweißfraktionen erhöht werden. Derartige Fehlerquellen sind bei Untersuchungen am Ejakulat nicht zu erwarten. IgM wurde in der vorliegenden Arbeit nicht bestimmt. Auch die o.a. Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß ein zuverlässiger Nachweis nicht möglich ist. Nicht gemessen haben sie Komplement C3c und Coeruloplasmin, die nach unseren Untersuchungen die sichersten Aussagen ermöglichen.

In den Veröffentlichungen von BLENK, HOFSTETTER und Mitarbeitern [1, 2] wurden Adnexitis und Epididymitis gemeinsam beurteilt und nach chronischen und akuten Fällen unterteilt. In der vorliegenden Arbeit, in der die Personen mit akuter Adnexitis einen relativ geringen Anteil einnehmen, wurde eine andere Einteilung gewählt. Auf diese Weise zeigt sich, daß bei chronischen und akuten Erkrankungen des Nebenhodens die Titer aller Eiweißfraktionen signifikant höher liegen als bei Adnexitis. Im Gegensatz zu den zitierten Arbeiten wurde in vier Fällen (7 %) kein Komplement gefunden. Zwei davon waren mit Antibiotika vorbehandelt. Außerdem wurde Komplement in drei Fällen (10 %) einer solitären Urethritis nachgewiesen. Bei zwei dieser Kranken war eine zurückliegende Entzündung der Prostata bekannt. Im übrigen stimmen die Ergebnisse

auch quantitativ sehr gut mit denen der obigen Autoren überein. Die dort bereits gemachten Aussagen zur Diagnosestellung mit immunologischen Methoden können in der vorliegenden Arbeit voll bestätigt und mit zusätzlichem experimentellen Material belegt werden.

3. Vergleich mit den urologischen Allgemeinuntersuchungen

3.1 Kontrollpersonen

Bei den 24 gesunden Personen ergab sich erwartungsgemäß kein Hinweis auf eine Erkrankung. Die ermittelten immunologischen Meßergebnisse können als Normalwerte betrachtet werden, siehe Abb. 4 und Tab. 3.

3.2 Kranke mit vegetativem Urogenitalsyndrom

Bei diesem Krankheitsbild, das bekanntlich am schwersten gegen eine echte Adnexitis abzugrenzen ist, wurde bei der klinischen Untersuchung des äußeren und inneren Genitales jeweils in mehr als einem Drittel aller Fälle ein pathologischer Befund erhoben. In sieben Fällen wurden Leukozyten ≥ 20 und in 11 Fällen pathogene Keime gefunden. Eine systematische Korrelation mit dem klinischen Untersuchungsergebnis lag nicht vor. In fünf Zweifelsfällen gab erst die Prostatabiopsie Aufschluß,

daß keine Entzündung vorlag. Die Proteinfractionen im Ejakulat lagen immer innerhalb der Schwankungsbreiten der Normalpersonen. Die gestellte Diagnose konnte in allen Fällen durch die immunologischen Ergebnisse bestätigt werden.

3.3 Kranke mit solitärer Urethritis

Dieser Personenkreis zeigte in der Mehrzahl der Fälle eine pathologische Veränderung der Prostata. Im Exprimat war die Leukozytenzahl in 22 Fällen erhöht. Vierzehnmal wurden pathogene Keime nachgewiesen. Die Biopsie, die zur Diagnosesicherung bei acht Personen durchgeführt wurde, erbrachte in sechs Fällen normales Prostataepithelzellgewebe, in zwei Fällen eine Fibrose nach abgelaufener Prostatitis. Da keiner dieser Kranken erhöhte Eiweißfraktionen im Ejakulat hatte, immunologisch also kein Hinweis auf eine Entzündung vorlag, erscheint die Einstufung zur Urethritis gerechtfertigt.

Bei drei Personen wurde eine Spur Komplement nachgewiesen. Bei zweien von ihnen konnte biotisch eine Prostatitis ausgeschlossen werden. Der Nachweis von Komplement ist nicht zu erklären, sofern man nicht annimmt, daß eine Entzündung im Bereich der Adnexe oder der Nebenhoden unbemerkt blieb. Der dritte Kranke gab anamnestisch eine Prostatitis an. In allen übrigen

Fällen bestand eine Übereinstimmung zwischen der gestellten Diagnose und den gemessenen immunologischen Werten.

3.4 Kranke mit Adnexitis

Die rektale Untersuchung ergab bei 75 % der Fälle pathologische Befunde, bei 70 % war die Leukozytenzahl erhöht. Pathogene Keime ließen sich bei 25 % aller Erkrankten nachweisen. Von insgesamt 25 Biopsien erbrachten zwei keinen Hinweis auf eine Entzündung, obwohl alle übrigen Untersuchungsergebnisse eindeutig für eine Prostatitis sprachen. Auch Coeruloplasmin und Komplement C3c konnten in beiden Fällen nachgewiesen werden. Offen bleibt die Frage, ob eine herdförmige Prostatitis vorlag, deren Bezirk bei der Biopsie nicht getroffen wurde.

Bei insgesamt vier der 61 Männer wurde weder Coeruloplasmin noch Komplement nachgewiesen. Zwei davon hatten nach histologischem Ergebnis eine chronische Prostatitis. Das Fehlen dieser Eiweißfraktionen läßt sich damit erklären, daß beide Erkrankten bereits seit mehreren Wochen mit Antibiotika behandelt wurden. Auf Grund aller Untersuchungsergebnisse scheint auch bei den beiden anderen Kranken die diagnostizierte

Adnexitis gerechtfertigt. Da Biopsien nicht möglich waren, bleibt die Frage offen, ob die Interpretation der immunologischen oder der klinischen Befunde zu Recht besteht.

Hervorzuheben ist, daß in 57 von 61 Fällen eine diagnostizierte Adnexitis mit einer signifikanten Erhöhung der Serumproteine im Ejakulat gekoppelt war, und auf diese Weise die Diagnose bestätigt werden konnte. Diese Aussage gilt auch für die vorbehandelten Personen, doch lagen die gemessenen Werte niedriger. Bei den fünf Männern mit akuter Adnexitis lagen die Titer der Proteine über den Mittelwerten. Coeruloplasmin war immer nachweisbar.

3.5 Kranke mit Epididymitis

Aufgrund der eindeutigen klinischen Befunde im äußeren Genitalbereich war in allen 20 Fällen die Diagnose einer chronischen oder akuten Epididymitis zuverlässig zu stellen. Pathologische Veränderungen wurden bei der rektalen Untersuchung in sechs Fällen gefunden. Die Leukozytenzahl im Exprimat war zwölfmal erhöht, pathogene Keime wurden fünfmal beobachtet. Um eine gleichzeitig bestehende Prostatitis auszuschließen, wurden zwei Personen biopsiert. Die Histologie ergab einen

Normalbefund. Die Spiegel der gemessenen Eiweißfraktionen lagen in allen Fällen so hoch über denen der Adnexitis-Kranken, daß auch immunologisch eine Differenzierung möglich war.

4. Schlußbetrachtung

Die Serumproteinbestimmung im Ejakulat mit Immunelektrophorese und radialer Immundiffusion stellt eine einfache und treffsichere Methode der Diagnostik bei Erkrankungen im Bereich der männlichen Adnexe dar. Eine sichere Unterscheidung von vegetativen Störungen und chronischen oder akuten Entzündungen ist möglich.

Unbeantwortet bleibt die Frage, wie es zu einer Erhöhung der Eiweißfraktionen im Ejakulat bei Adnexitis und Epididymitis kommt.

F. Z U S A M M E N F A S S U N G

In der Zeit von März 1973 bis Mai 1974 wurden 194 Personen untersucht. Es handelte sich um 58 Fälle mit vegetativem Urogenitalsyndrom, 31 Fälle mit solitärer Urethritis, 61 Fälle mit chronischer oder akuter Adnexitis, 20 Fälle mit chronischer oder akuter Epididymitis und 24 gesunde Kontrollpersonen.

Die Serumproteine im Ejakulat wurden qualitativ mit der Immunelektrophorese, qualitativ und quantitativ mit der radialen Immundiffusion bestimmt.

Bei allen Untersuchten wurde Albumin, saures Alpha-1-Glykoprotein (bei 95 % der Fälle), Alpha-1-Antitrypsin, Transferrin, IgG und IgA nachgewiesen. Bei den Adnexitis-Kranken lagen die Meßwerte im Mittel um einen Faktor zwei, bei den Epididymitisfällen um ein Vielfaches über den Normalwerten. Eine sichere Abgrenzung war quantitativ nicht immer möglich, da sich einzelne Meßwerte überschnitten.

Bei Erkrankungen der Adnexe ließ sich in 93 % aller Fälle Komplement C3c nachweisen. Coeruloplasmin war überwiegend bei schweren Entzündungen zu finden. Haptoglobin und Alpha-2-Makroglobulin wurden seltener festgestellt. Chronische und akute Erkrankungen des

Nebenhodens waren immer mit einer deutlichen Erhöhung dieser vier Fraktionen verbunden.

Für alle zehn gemessenen Proteinfractionen gilt, daß die Meßwerte mit dem Schweregrad der Erkrankung zunehmen.

Aufgrund dieser Ergebnisse darf der Nachweis von Komplement C3c und Coeruloplasmin als sichere diagnostische Methode zur Erkennung chronischer und akuter Entzündungen der Adnexe und des Nebenhodens angesehen werden. Die Abgrenzung gegen vegetative Störungen ist zuverlässig. Diese Aussage wird durch die signifikante Übereinstimmung der immunologischen Diagnose mit dem Ergebnis der Prostatabiopsie bestätigt.

G. L I T E R A T U R

- 1.) BLENK, H., B. BRAUN, A. HOFSTETTER: Abgrenzung vegetativer Störungen von entzündlichen Prozessen im Bereich der männlichen Adnexe durch ein immunologisches Verfahren.
Wehrmed. Mschr. 79, 79 (1974)
- 2.) BLENK, H., A. HOFSTETTER, R. BÖWERING, R. BUTTLER, M. HARTMANN, F. J. MARX: Immunelektrophorese des Ejakulats, Möglichkeiten der Differentialdiagnose zwischen entzündlichen und nicht entzündlichen Adnexerkrankungen.
Münch. med. Wschr. 116, 36 (1974)
- 3.) FISCHER, R. A.: Statistical Methods for Research Workers. London, 1948, S. 96
- 4.) GRABAR, P., C. A. WILLIAMS: Methode immunoélectrophoretique d'analyse de mélanges de substances antigéniques. Biochim. biophys. Acta (Amst.) 17, 67 (1955)
- 5.) HERMANN, G.: Immunelektrophoretische Untersuchungen am menschlichen Spermaplasma.
Klin. chim. Acta 4, 122 (1959)

- 6.) HERMANN,G., W.LICHT, H.J.KEUTEL, E.KRUG: Elektro-
phoretische Untersuchungen am menschlichen Sperma-
plasma. Z. ges. exp. Med. 130, 436 (1958)
- 7.) HERMANN,W.P., C.SCHIRREN: Immunelektrophoretische
Untersuchungen des menschlichen Spermaplasmas.
Z. Haut- u. Geschl.-Kr. 34, 134 (1963)
- 8.) HOFSTETTER,A., E.SCHMIEDT: Die abakterielle Prostat-
o-urethritis. Urologe A 11, 80 (1972)
- 9.) HOFSTETTER,A., E.SCHMIEDT: Mykoplasmenvorkommen bei
entzündlichen Erkrankungen des Urogenitaltrakts.
Urologe 9, 200 (1970)
- 10.) HOFSTETTER,A., H.J.VOGT: Das Urethritis-Problem.
Folia Ichthyologica Heft 19, 32 (1973)
- 11.) JONAS,D., B.HÖVENER: Immunologische Serumprotein-
bestimmung im Exprimat bei chronischer Prostatitis.
Med. Welt 24, 827 (1973)
- 12.) KRAUS,R.: Über spezifische Reaktionen in keim-
freien Filtraten aus Cholera, Typhus und Pest-
bouillonkulturen, erzeugt durch homologes Serum.
Wiener Klin. Wschr. 10, 736 (1897)

- 13.) LEITHOFF, H., J. LEITHOFF: Der Nachweis von Bluteiweißkörpern im menschlichen Samenplasma mit Hilfe der Immunelektrophorese. Med. Welt 12, 1137 (1961)
- 14.) LENNERT, K.A., W. MONDORF: Diagnostische Probleme der Prostatitis. Bruns' Beitr. Klin. Chir. 217, 247 (1969)
- 15.) LENNERT, K.A., H.M. SCHRÖDER, W. MONDORF: Immunologische Untersuchungen der Serumproteine im Prostata-exprimat. Münch. med. Wschr. 112, 1223 (1970)
- 16.) MANCINI, G., A.C. CARBONARA, J.F. HEREMANS: Method of Single Radial Immunodiffusion. Immunochemistry 2, 235 (1965)
- 17.) SCHMIEDT, E., P. FAUL, H. KLOSTERHALFEN: Erfahrungen mit der Feinnadelbiopsie (Saug- bzw. Aspirationsbiopsie nach Franzén) der Prostata. Urologe 10, 120 (1971)
- 18.) SCHNIERSTEIN, J.: Das Prostatitis-Problem - Abgrenzung und Behandlung der Prostatitis, des vegetativen Urogenitalsyndroms und des anogenitalen Symptomenkomplexes. Folia Ichthyolica Heft 14 (1968)

19.) WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik.

Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1967)

D A N K S A G U N G

Herrn Privatdozent Dr. med. A. HOFSTETTER möchte ich für die Überlassung und stete Förderung der vorliegenden Arbeit danken, sowie für anregende und weiterführende Diskussionen.

Herrn Professor Dr. med. E. SCHMIEDT gilt mein Dank dafür, daß ich die Arbeit an der Urologischen Universitätsklinik durchführen konnte.

Für die gute Zusammenarbeit bei den immunologischen Untersuchungen danke ich Herrn Oberstabsarzt Dr. med. H. BLENK, Leiter der Abteilung für Immunologie des Hygienisch-Medizinischen Institutes der Bundeswehr I in Hamburg.

Zahlreichen Mitarbeitern der Urologischen Klinik bin ich für die Hilfe bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit zu Dank verpflichtet, insbesondere Herrn Dr. med. R. BÖWERING für seine nützlichen Hinweise, Frau L. PLUNIEN und Fräulein G. GANZMANN für die Durchführung der Laborarbeiten, Frau G. TIEDEMANN und Fräulein E. HAUER für die Mithilfe bei der Erstellung der Abbildungen und Tabellen.

L E B E N S L A U F

Am 25.1.1941 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. Kurt Henseleit und seiner Ehefrau Rosa, geb. Netzer in Leutkirch im Allgäu geboren. Von 1947 bis 1951 besuchte ich die dortige Volksschule, von 1951 bis 1960 die Gymnasien in Leutkirch und Friedrichshafen, wo ich im März 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zwei Semestern Studium der Neuphilologie begann ich im Sommersemester 1961 mit dem Studium der Medizin an der Universität in München. Im Sommersemester 1962 machte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Nach einer Unterbrechung ab 1963 setzte ich im Wintersemester 1971/72 das Studium in München fort und bestand im Sommersemester 1972 die ärztliche Vorprüfung.

In der Zeit zwischen 1963 und 1971 arbeitete ich insgesamt fünf Jahre als Arzthelferin. Ich bin seit 1964 verheiratet und habe eine Tochter.

